

Title	Serial Angioscopic Evidence of Incomplete Neointimal Coverage After Sirolimus-Eluting Stent Implantation : Comparison With Bare-Metal Stents
Author(s)	栗田, 政樹
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58944
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	あわ た まさ き 薬 田 政 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 4 9 6 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 23 年 10 月 20 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Serial Angioscopic Evidence of Incomplete Neointimal Coverage After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Comparison With Bare-Metal Stents (血管内視鏡による経時的観察により証明されたシロリムス溶出性ステント留置後の不完全新生内膜被覆：従来の金属ステントとの比較)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 南 都 伸 介 (副査) 教 授 小 室 一 成 教 授 澤 芳 樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

シロリムス溶出性ステント (sirolimus-eluting stent: SES) は、薬剤により新生内膜増殖を強力に抑制することで、ステント内再狭窄を減少させることに成功した。一方で、薬剤溶出性ステントの特有な合併症として、ステント留置 1 カ月以降に発生する遅発性ステント血栓症が、臨床で大きな問題点として取り上げられている。この遅発性ステント血栓症の一因として新生内膜被覆不全が指摘されている。しかしながら、SES留置後の新生内膜被覆の経時変化は明らかにされていない。そこで本研究では、SES留置後の新生内膜被覆の経時的変化を血管内視鏡を用いて観察し、従来の金属ステント (bare-metal stent: BMS) の内視鏡所見と比較検討することを目的とした。

〔 方 法 〕

固有冠動脈の新規病変を有する虚血性心疾患患者 17 症例に留置された 28 本の冠動脈ステント (SES 17 本, BMS 11 本) を対象に、同一症例に対して血管内視鏡によるステント内の観察を、留置後 3 時点 (4±1 カ月, 11±2 カ月, 21±2 カ月) において施行し、ステント留置部分の新生内膜被覆の経時変化を SES および BMS で比較検討した。新生内膜被覆度は、次の 4 grade に分類し、客観的に評価した。Grade 0 = 新生内膜による被覆なし, grade 1 = 被覆されているがステントが新生内膜内に埋没していない, grade 2 = ステントは新生内膜下に埋没しているが、透過して観察可能, grade 3 = 新生内膜内に埋没し、ステントが観察不可。さらに、新生内膜被覆度と血栓付着、およびステント下に観察される黄色プラークの有無との関連を検討した。

〔 成 績 〕

新生内膜被覆度は SES, BMS の順に、第 1 回 = 1.1 ± 0.5 vs. 2.9 ± 0.3 grade ($P < 0.0001$); 第 2 回 = 1.1 ± 0.5 vs. 3.0 ± 0.0 grade ($P < 0.0001$); 第 3 回 = 1.3 ± 0.5 vs. 3.0 ± 0.0 grade ($P = 0.0009$) と、いずれの時点においても SES と BMS の新生内膜被覆度は大きく異なった。BMS は第一回目の観察で 91% のステントが grade 3 を呈したが、SES は第 3 回目の観察においても 71% のステントが grade 1 を呈していた。

新生内膜の経時変化に関して、BMS は観察期間中、新生内膜被覆度に変化を認めなかった。SES においては、第 1 回 (1.1 ± 0.5 grade) から第 2 回 (1.1 ± 0.5) にかけて新生内膜被覆度に変化を認めなかったが、第 2 回 (1.1 ± 0.5 grade) から第 3 回 (1.3 ± 0.5 grade) にかけて grade の上昇を認めた ($P < 0.05$)。新生内膜被覆度と血栓の付着に関して、grade 0-1 の新生内

膜被覆度を呈するステントにおいては、grade 2-3 に比べて血栓の付着が有意に多かった ($P = 0.002$)。これより、grade 0-1 の新生内膜被覆は再内皮化障害を伴うことが示唆された。また、黄色プラークも grade 2-3 の新生内膜被覆度を呈するステントに比べて、grade 0-1 のものに高頻度に観察された ($P < 0.0001$)。BMS を被覆する新生内膜は、ステントのみならずステント下の黄色プラークも被覆していた。この新生内膜は、厚い線維性被膜の役割を果たし、プラークを安定化させるプラークシーリング効果を持つとされている。本研究の結果より、留置から 2 年が経過しても SES の新生内膜被覆度は低いことから、SES においては長期にわたりプラークシーリング効果が期待できないことが示唆された。

〔 総 括 〕

SES と BMS の新生内膜被覆度の経時的変化は大きく異なり、BMS は留置から 3-6 ヶ月で完全被覆を呈するのに対し、SES は留置から 2 年が経過しても不完全被覆のままであった。さらに、SES を被覆する新生内膜は再内皮化障害を伴い、プラークシーリング効果も期待できないことが示唆された。これらの要因が、SES 留置後の遅発性ステント血栓症の一因と思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

薬剤溶出性ステントは、再狭窄予防効果が優れているため、虚血性心疾患の標準治療機器としての地位を確立した。しかし、同ステント留置後に発症する遅発性ステント血栓症は、死亡率が 20-40% と高く、重篤な合併症として問題視されている。

本論文は、血管内視鏡を用いて生体内に留置された薬剤溶出性ステントの血管治癒を観察し、新生内膜被覆不全や再内皮化障害がステント留置後 2 年時点においても遷延していることを証明した。本研究結果は、遅発性ステント血栓症の発生機序に迫るものであり、遅発生ステント血栓症を予防するために推奨されている 2 剤併用 (アスピリン + チエノピリジン系薬剤) 抗血小板療法継続期間を検討するうえでも貴重な情報である。さらに、次世代の薬剤溶出性ステント留置後の血管治癒を検討するうえでも基礎的な情報となるものであり、冠動脈インターベンション治療の進歩に大きく貢献した。よって本論文は、博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。